

• 论著 •

兔急性草乌中毒血液灌流治疗实验方法的建立

王志翔, 邱倩桦, 卢中秋, 刘刚, 梁欢

(温州医学院附属第一医院急诊科, 浙江温州 325000)

【摘要】 目的 探讨建立血液灌流(HP)治疗兔急性草乌中毒的实验方法。方法 将 24 只实验兔随机分成中毒模型组、HP 组和假 HP 组, 每组 8 只。中毒模型组及 HP 组用草乌酒灌胃制作急性中毒模型; 假 HP 组及 HP 组经颈内动脉、颈外静脉插管, 建立 HP 装置后进行 HP 2 h, 假 HP 组吸附柱内无吸附剂。用液相-质谱联用仪检测中毒模型组与 HP 组灌流前后相同时间点血中乌头碱的浓度; 检测假 HP 组灌流前后血液有形成分及电解质、血浆蛋白浓度的变化。结果 HP 组灌流 2 h 后血中乌头碱浓度为 $(2.02 \pm 1.46) \mu\text{g/L}$, 明显低于中毒模型组 $(36.97 \pm 8.30) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$); 假 HP 组灌流前、后血细胞计数和血红蛋白、血浆蛋白质及电解质数值变化差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。结论 HP 可明显降低血中乌头碱浓度, HP 实验装置对兔血液系统无不良影响, 是一项安全有效的实验方法与治疗技术。

【关键词】 血液灌流; 血液相容性; 兔; 草乌中毒

中图分类号: R595.4; R459.7 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.01.018

An experimental method of hemoperfusion for treatment of acute kusnezoff monkshood root (草乌) intoxication in rabbits WANG Zhi-yi, QIU Qiao-meng, LU Zhong-qiu, LIU Gang, LIANG Huan. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China
Corresponding author: LU Zhong-qiu, Email: lzq640815@163.com

【Abstract】 Objective To establish an experimental method of hemoperfusion (HP) for treatment of acute kusnezoff monkshood root (草乌) intoxication in rabbits. **Methods** Twenty-four rabbits were randomly divided into three groups: intoxication control (IC) group, HP after intoxication (HP) group and PHP (HP without adsorbent) group (each, $n=8$). Acute poisoning models were established in rabbits with intra-gastric administration of kusnezoff monkshood root liquor. The internal carotid artery and external jugular vein were cannulated in PHP and HP groups, and then HP was begun. Before and after HP at the same time point, the plasma concentration of aconitine was measured by liquid chromatography/mass (LC/MS) in HP group and IC group; before and after 2 hours of HP, the blood cell was counted, plasma electrolytes and proteins were assayed in PHP group. **Results** In HP group, after HP for 2 hours, the plasma concentration of aconitine was $(2.02 \pm 1.46) \mu\text{g/L}$, which was significantly lower than that in the IC group [$(36.97 \pm 8.30) \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$]. In PHP group, the blood cell was not damaged, the concentrations of hemoglobin, of electrolytes and protein in plasma were not altered (all $P > 0.05$). **Conclusion** HP may obviously reduce the plasma concentration of aconitine in rabbits with kusnezoff monkshood root intoxication, this experimental method has no adverse effect on blood system in rabbits, and it is an effective and safe experimental technique for treatment of this intoxication.

【Key words】 hemoperfusion; blood compatibility; rabbit; kusnezoff monkshood root intoxication

血液灌流(HP)因其能直接、迅速地清除血中有毒物质, 现已广泛应用于临床各类中毒疾病的治疗中。HP 中不同吸附剂对不同毒物的吸附功效有所不同, 有文献报道, 对急性乌头碱中毒患者用活性炭进行 HP, 取得了满意疗效^[1]。乌头碱为草乌主要毒性物质, 中毒表现常累及神经系统、心血管系统、消

化系统; 针对乌头碱急性中毒的治疗, 除常规催吐、洗胃, 应用阿托品缓解消化道症状, 及时、有效纠正心律失常及中药治疗外, 血液净化的疗效也已得到肯定^[2]。为进一步证明 HP 应用于临床治疗乌头碱急性中毒是否安全有效, 我们通过建立动物急性草乌中毒 HP 治疗模型, 观察 HP 技术在临床急性草乌中毒治疗中的应用, 报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料: 健康成年日本大耳白兔 24 只, 体重 $(2.5 \pm 0.2) \text{kg}$ (由温州医学院动物实验中心提供)。

基金项目: 浙江省中医药管理局科研项目 (2006C094)

通信作者: 卢中秋, Email: lzq640815@163.com

作者简介: 王志翔 (1979-), 男 (汉族), 浙江省人, 硕士研究生,

Email: wzy1063@126.com.

肝素生理盐水(每 500 ml 盐水加 20 mg 肝素)、乌拉坦、生草乌、体积分数为 75% 的乙醇;炭肾血液灌流器(廊坊爱尔血液净化器材厂),HL-1 恒流泵(上海沪西仪器厂),Medlab 生物信号采集系统(南京美意科技有限公司),液相-质谱联用仪(美国 Agilent 公司),Vitros350 全自动干式生化仪(美国强生公司),CD3000 血球仪(美国雅培公司)。

1.2 模型制备及分组:生草乌 500 g 浸泡于 75% 的乙醇 500 ml 中,3 周后经滤纸过滤,滤出液即草乌酒(用液相-质谱联用仪测得草乌主要毒性成分乌头碱 0.043 1 g/L)。动物禁食 12 h 后予上述草乌酒 1 ml/kg 灌胃 1 次染毒。按随机数字表法将动物分为 3 组,每组 8 只。中毒模型组:染毒 1 h 后常规输生理盐水 20 ml/kg (5~10 滴/min),不予 HP;HP 组:染毒后在常规输液治疗基础上予 HP 2 h;假 HP 组:正常兔予 HP 2 h,此组吸附柱内无吸附剂。

1.3 HP 装置的建立(图 1):将吸附柱置于 39.4 °C 水浴箱中,吸附柱两端分别连接动、静脉导管。实验前 24 h 将灌流用胶管、动静脉导管、导丝等消毒后置入肝素生理盐水中浸泡待用。吸附剂用包膜活性炭,在超净台无菌环境下装入自制吸附柱后,用肝素生理盐水充满,将吸附柱两端口封紧,灭菌后备用。

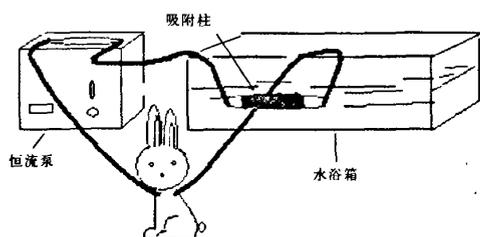


图 1 急性草乌中毒兔 HP 装置示意图

1.4 HP 方法:经实验兔耳缘静脉注射 1.0 mg/kg 乌拉坦麻醉,分离颈外静脉、颈内动脉,动脉夹夹闭颈外静脉远心端,结扎近心端,切开颈外静脉,导丝引导下插入静脉导管,松开动脉夹,肝素生理盐水封管。动脉夹夹闭颈内动脉近心端,远心端结扎,切开颈内动脉,插入动脉导管,松开动脉夹,动脉血充满管腔后,将动脉导管与吸附柱动脉端连接,开启恒流泵,泵速约 10 ml/min,待吸附柱静脉端流出血液时,即与静脉导管连接,使吸附后的血液回流体内。全血灌流时需全身肝素化,肝素首次 2 mg/kg,灌流前追加 2 mg/kg,灌流期间每 0.5 h 追加 1 mg/kg。HP 开始时间为灌胃染毒后 1 h,连续灌流 2 h。

1.5 生命体征监测:用 Medlab-U/4C501 生物信号

采集处理系统监测兔实验过程中血压、呼吸及心电活动的变化情况。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 血浆乌头碱浓度检测:HP 组于灌流前及灌流 2 h 后从颈动脉各采血 2 ml,中毒模型组按中毒后规定时间点采血,离心取血浆,-70 °C 冰箱保存。用液相-质谱联用仪测标本内乌头碱浓度。

1.6.2 实验装置的血液生物相容性检测:取假 HP 组灌流前及灌流 2 h 后颈动脉血各 3 ml,测定血液中红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)计数及血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 以及血浆总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、球蛋白(Glo),观察 HP 对血液生物相容性的影响。

1.7 统计学方法:应用 SPSS 12.0 分析软件处理数据,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生命体征变化:中毒模型组 7 只动物出现紊乱性心律失常,颈动脉收缩压逐渐降至 < 80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),呼吸频率 > 50 次/min。HP 组心律失常严重程度轻于中毒模型组,其中 2 只动物出现紊乱性心律失常,颈动脉收缩压维持在 80~120 mm Hg,呼吸频率 35~50 次/min。假 HP 组兔颈动脉收缩压为 100~130 mm Hg,呼吸平稳(30~45 次/min),心电活动无明显异常改变。

2.2 血浆乌头碱浓度检测(表 1):中毒模型组与 HP 组灌流前血浆乌头碱浓度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);灌流结束后,HP 组血浆乌头碱浓度明显低于中毒模型组($P < 0.05$)。

表 1 HP 对急性草乌中毒兔血浆乌头碱浓度的吸附作用($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	血浆乌头碱浓度($\mu\text{g/L}$)	
		灌流前	灌流后
中毒模型组	8	4.73 ± 3.26	36.97 ± 8.30
HP 组	8	4.94 ± 3.01	2.02 ± 1.46*

注:与中毒模型组比较,* $P < 0.05$

2.3 实验装置血液生物相容性检测结果(表 2):假 HP 组灌流前后血细胞计数、血浆蛋白及电解质数值变化差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

3 讨论

兔的遗传学稳定,解剖学及各种生化、生理学指标明确,大小适宜,血容量较多,可多次取血,且易于饲养,成本较低,是一种较为理想的 HP 模型动物。

表 2 8 只急性草乌中毒兔假 HP 前后血细胞计数、血浆蛋白及电解质的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	HCT	TP(g/L)	Alb(g/L)	Glo(g/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)
灌流前	7.4±1.5	4.4±0.8	316.9±81.8	94.1±9.0	0.32±0.05	56.3±11.2	35.6±6.2	22.2±6.1	3.6±0.8	141.3±5.6	102.2±6.1
灌流后	7.4±1.5	4.4±0.8	311.6±79.0	93.8±8.8	0.31±0.05	55.0±11.4	35.7±6.3	22.0±5.8	3.5±0.7	141.1±5.1	102.1±6.0

动物急性中毒模型建立的关键在于给药剂量,根据以往经验,取最小致死量给药较为合适。给药途径因不同毒物剂型、剂量、中毒途径及实验目的等而异。本实验中我们采用灌胃给药,此法给药剂量准确,在急性中毒实验中最为常用,且毒物吸收代谢过程类似于临床经口误服中毒者。

本实验 HP 用颈内动脉、颈外静脉插管的原因:①兔头部动、静脉系统中有丰富的侧支循环,一支动脉或静脉闭塞或循环不足,其余血管可起到代偿作用,不会对实验兔造成局灶性或弥漫性脑缺血、缺氧表现;②颈外静脉、颈内动脉易分离,血管插管较容易,操作简便。也有文献报道采用股动静脉插管建立 HP 的方法,但兔下肢动脉少,采用股动、静脉插管后可影响下肢血液循环,造成兔血液中某些指标的改变^[3]。且该手术操作难度相对较大,股动、静脉较细小,不易分离,需使用较细的导管,如兔全身肝素化不完全,则容易发生管腔栓塞,不利于 HP 的进行。

HP 无法纠正毒物已产生的病理改变,一般主张灌流开始时间越早越好,尽量选择血毒浓度达峰前开始灌流,草乌中毒极易引起心律失常^[4],且其严重程度与血毒浓度成正比^[5-6],可根据心电图表现间接判断中毒严重程度,兔草乌中毒其紊乱性心律失常出现时间一般为草乌灌胃后 1~2 h 左右,因此,我们在灌胃染毒后 1 h 开始 HP。

目前常用于急性中毒 HP 治疗的吸附剂有活性炭、吸附树脂,活性炭吸附具有广谱性、吸附速度快、吸附容量高,对中小分子物质、低极性、疏水性物质吸附能力较强,而吸附树脂对大中分子物质、脂溶性高的物质吸附性要高于活性炭^[7-8]。此外,活性炭吸

附通常是不可逆的,而树脂吸附则是可逆性吸附^[9]。本实验中采用活性炭作为吸附剂,对急性草乌中毒进行 HP 治疗,结果表明活性炭可有效清除血浆乌头碱,降低血毒浓度,减轻动物草乌中毒症状。假 HP 组动物实验过程中生命体征稳定,心电活动无异常表现,血液生物相容性检测表明本实验装置对兔血液系统无明显破坏作用。通过动物急性草乌中毒 HP 治疗实验,为临床急性草乌中毒 HP 治疗提供实验基础,同时为研究其他毒物的解毒治疗提供实验方法。HP 是一项安全有效的治疗技术与实验方法,其设备简单,技术易掌握,具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 赵初环,卢中秋,黄唯佳,等.血液净化治疗急性乌头碱中毒[J].中华内科杂志,2001,40(7):502.
- [2] 卢中秋,胡国新.乌头碱急性中毒及诊治研究现状[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(2):119-121.
- [3] Mashiah A, Marcus L, Savin H, et al. The rabbit as an animal model for haemoperfusion: surgical preparation and use[J]. Lab Anim, 1984, 18(1):26-32.
- [4] 张颖,周玉华.乌头碱中毒致心律失常 68 例临床分析[J].中国危重病急救医学,1999,11(5):319.
- [5] 李玲文,邱俏桦,吴斌.乌头碱急性中毒患者的心电图特点及意义[J].中国急救医学,2007,27(2):124-126.
- [6] 刘刚,邱俏桦,卢中秋,等.急性草乌中毒兔血浆毒性成分及组织病理学改变的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(4):198-200.
- [7] 李斌,文亮,朗中兵,等.活性炭和树脂血液灌流救治急性毒鼠强中毒的对比研究[J].中华急诊医学杂志,2003,12(9):610-612.
- [8] 孙玉汾.血液灌流治疗急性重度中毒[J].中国临床医学,2004,11(3):364-365.
- [9] 龚德华,季大玺.急性中毒的血液净化治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(3):281-284.

(收稿日期:2008-11-14 修回日期:2008-12-17)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

降钙素原能准确预测非选择性外科重症患者预后

德国学者近日一项研究回顾了 220 例术后重症监护病房(ICU)治疗或需要监测的患者,分析其降钙素原浓度与手术后发病率、致死率和住院时间的关系后发现,降钙素原浓度和结局具有非线性的对数关系。调整相关变量后,降钙素原能单独决定发病率、病死率,以及术后存活者住院时间。对发病率的分析显示,降钙素原的预测效果优于急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分和白细胞介素-6,其最佳截止点为 1.44 μg/L,敏感度为 80.8%,特异性为 80.4%。将病死率和发病率相结合进行预测时,使用降钙素原的结果不逊于其他预测指标。研究者认为,将降钙素原作为对非选择性外科重症患者预测预后的指标,还应该做进一步的测试。

王瑞晨,编译自《Shock》,2008-11-11(电子版);胡森,审校

兔急性草乌中毒血液灌流治疗实验方法的建立

作者: [王志翊](#), [邱俏檬](#), [卢中秋](#), [刘刚](#), [梁欢](#), [WANG Zhi-yi](#), [QIU Qiao-meng](#), [LU Zhong-qiu](#), [LIU Gang](#), [LIANG Huan](#)

作者单位: [温州医学院附属第一医院急诊科, 浙江, 温州, 325000](#)

刊名: [中国中西医结合急救杂志](#) **ISTIC|PKU**

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE IN INTENSIVE AND CRITICAL CARE](#)

年, 卷(期): 2009, 16(1)

被引用次数: 1次

参考文献(9条)

1. 孙玉汾 [血液灌流治疗急性重度中毒](#)[期刊论文]-[中国临床医学](#) 2004(03)
2. 李斌;文亮;朗中兵 [活性炭和树脂血液灌流救治急性毒鼠强中毒的对比研究](#)[期刊论文]-[中华急诊医学杂志](#) 2003(09)
3. 刘刚;邱俏檬;卢中秋 [急性草乌中毒兔血浆毒性成分及组织病理学改变的研究](#)[期刊论文]-[中国中西医结合急救杂志](#) 2008(04)
4. 李玲文;邱俏檬;吴斌 [乌头碱急性中毒患者的心电图特点及意义](#)[期刊论文]-[中国急救医学](#) 2007(02)
5. 张颖;周玉华 [乌头碱中毒致心律失常68例临床分析](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 1999(05)
6. Mashiah A;Marcus L;Savin H [The rabbit as an animal model for haemoperfusion:surgical preparation and use](#) 1984(01)
7. 龚德华;季大玺 [急性中毒的血液净化治疗](#)[期刊论文]-[肾脏病与透析肾移植杂志](#) 2005(03)
8. [卢中秋](#);胡国新 [乌头碱急性中毒及诊治研究现状](#)[期刊论文]-[中国中西医结合急救杂志](#) 2005(02)
9. [赵初环](#);卢中秋;黄唯佳 [血液净化治疗急性乌头碱中毒](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2001(07)

相似文献(10条)

1. 学位论文 [施文剑](#) [几种自制血液灌流吸附剂血液相容性对比研究](#) 2008

目的:
评价几种吸附剂的血液相容性,为研究一种新的用于治疗内毒素血症的临床高效吸附剂提供帮助。

方法:
本实验将灌流吸附材料分为5组:
I组为丽珠产HA330大孔吸附树脂;
II组为乙基纤维素+化学处理+丁胺卡那+人血白蛋白包被;
III组为乙基纤维素+化学处理+多粘菌素E+人血白蛋白包被;
IV组为乙基纤维素+化学处理+人血白蛋白包被;
V组为活性炭+人血白蛋白包被。

以II组、III组、IV组、V组4组材料为样本,用I组为参比材料,对4种样本材料和参比材料的体外动态凝血实验、部分活化凝血时间、血小板消耗率、白细胞消耗率、红细胞消耗率和补体C3消耗率、溶血实验7个血液相容性指标进行分析,评价各样本材料的血液相容性。最后,为了避免血液相容性单因素实验结果排序的差异性,我们引入了层次分析法根据各因素与血液相容性层次联系,合理地给定权重,对5种材料的血液相容性予以综合评价。

结果:
1. 动态凝血实验和部分活化凝血时间的比较II组、III组、IV组与I组对比动态凝血时间在同一水平,都在40min到50min之间,部分活化凝血时间对比无显著性差异(P>0.05);V组动态凝血时间在20min到30min之间与I组对比明显缩短,V组在部分活化凝血时间对比有显著性差异(P<0.05)。各组材料的平均抗凝指数由高到低排序为IV组>III组>II组>I组>V组。
2. 溶血实验比较V组溶血率为8.81%,高于生物材料标准(<5%);I组、II组、III组、IV组溶血率分别为1.67%、1.24%、2.26%、2.67%都小于5%,达到了生物材料溶血率标准。各组材料的溶血程度由低到高排序为II组<I组<III组<IV组<V组。
3. 白细胞消耗率的检测比较II组、III组、IV组与I组对比血小板消耗率,白细胞消耗率,红细胞消耗率均无显著性差异(P>0.05);V组与I组对比有显著性差异(P<0.05)。各组材料的血小板消耗率由低到高排序为II组<I组<III组<IV组<V组;各组材料的白细胞消耗率由低到高排序为I组<III组<II组<IV组<V组;各组材料的红细胞消耗率由低到高排序为I组<II组<III组<IV组<V组。
4. 补体C3消耗率检测比较II组、III组、IV组与I组对比补体C3消耗率均无显著性差异(P>0.05);V组与I组对比有显著性差异(P<0.05)。补体C3消耗率由低到高排序为I组<II组<III组<IV组<V组。
5 层次分析综合评价比较I组、II组、III组、IV组、V组材料的血液相容性综合评分指数分别为41.7, 35.4, 30.8, 30.2, 12.4.血液相容性顺位为I组>II组>III组>IV组>V组。

结论:
在四种自制材料中,以II组乙基纤维素+化学处理+丁胺卡那+人血白蛋白包被材料血液相容性最好,然后依次为III组乙基纤维素+化学处理+多粘菌素E+人血白蛋白包被和IV组乙基纤维素+化学处理+人血白蛋白包被,且这三种材料的血液相容性各单一评价指标与对照组丽珠产HA330大孔吸附树脂相比无显著性差异,V组活性炭+人血白蛋白包被材料血液相容性最差,多项血液相容性指标均难以达到吸附材料应用于临床的基本要求。
2. 期刊论文 [于美丽](#).[贾克培](#).[吕文岚](#).[杨彦](#).[郭贤权](#).[Yu Meili](#).[Jia Kepei](#).[Lui Wenlan](#).[Yang Yan](#).[GUO Xianquan](#) [血液](#)

本文从5种亲和吸附剂(Affinity Absorbent, AA)中筛选出对病理性循环免疫复合物(Cycle Immune Complex, CIC)具有特异性吸附的吸附剂AA3, 测定其孔结构参数, 讨论了不同吸附条件对吸附性能的影响。用纯种大白兔作为实验动物, 建立高循环免疫动物模型, 用AA3吸附剂对动物模型进行血液灌流实验, 观察该吸附剂血液灌流清除血中CIC的功效。考察了AA3吸附剂的血液相容性及对蛋白的影响。实验结果表明AA3吸附剂对血中CIC的吸附率达41.7%, 动物模型血液灌流对CIC的吸附率达38.4%。

3. 学位论文 王慧彦 血液灌流用内毒素吸附材料研究 2004

细菌内毒素(Endotoxin, ET), 又称脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS), 是革兰氏阴性菌细胞壁外膜的重要组成部分, 是导致内毒素血症和败血症休克的主要因素。内毒素血症是人类第十三个主要致死因素, 死亡率可达40%~90%。尽管现在采取了许多药物治疗, 但内毒素血症仍然表现出很高的死亡率。因此, 如何适时有效的从病人血液中去除此毒素, 是临床上面临的一个主要问题。

本文工作的主要目的是研制具有高吸附能力以及良好血液相容性的内毒素吸附剂, 希望通过血液灌流的方法清除内毒素血症患者血液中的内毒素, 达到治疗的目的。

我们以交联壳聚糖和聚甲基丙烯酸甲酯为载体, 通过化学修饰制备了一系列内毒素吸附剂。对吸附剂的配体固含量、载体密度和含水量等参数进行了表征。

我们考察了溶剂、间隔臂、配体大小对吸附能力的影响。通过水相、血相及血液灌流实验我们发现一种以二甲胺为配体, 且在 β 位具有羟基的吸附剂具有很好的吸附效果。经计算机模拟, 证明该吸附剂与内毒素之间可以形成静电、疏水、氢键和八元环四种作用力, 使内毒素和吸附剂之间结合更牢固, 提高了吸附量。另外, 血液相容性实验证明以交联壳聚糖和聚甲基丙烯酸甲酯为载体的吸附剂有很好的血液相容性, 具有临床应用价值。

4. 学位论文 侯光辉 内毒素吸附材料的制备、吸附机制及血液灌流性能研究 2005

内毒素又称脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 来源于革兰氏阴性菌, 是由亲水性的杂多糖和疏水性的类脂A组成。内毒素中最保守的部分是类脂A, 它们均被部分磷酸化。

内毒素血症是由于血中细菌或病灶内细菌释放出大量内毒素至血液, 或输入大量内毒素污染的液体而引起。内毒素进入血液后引起一系列反应最终导致器官坏死、不可逆休克和死亡, 死亡率可达40%~90%, 目前临床上尚无有效的治疗方法。如何做到及时、有效地清除或破坏患者体内的内毒素, 是治疗内毒素血症的关键问题。

本文工作的主要目的是制备对内毒素具有高吸附容量以及良好血液相容性的内毒素吸附剂, 希望通过血液灌流的方法清除内毒素血症患者血液中的内毒素, 达到治疗的目的。

本文以琼脂和聚甲基丙烯酸甲酯为载体, 通过修饰反应, 制备了一系列的内毒素吸附剂。对吸附剂的配基含量、密度、含水量等性质进行了表征。

本文考察了配体种类、吸附时间、吸附剂用量等对吸附效果的影响。通过水相和血相吸附实验筛选出琼脂一赖氨酸和PMMA-M两种对内毒素具有良好吸附效果的吸附剂进行了血液灌流实验。通过计算机模拟, 证明PMMA-N1与内毒素之间可以形成静电相互作用、疏水相互作用、氢键和八元环协同作用四种作用力, 对吸附效果给出了合理解释。另外, 血液相容性实验证明以琼脂和聚甲基丙烯酸甲酯为载体的吸附剂有很好的血液相容性, 具有临床应用价值。

5. 期刊论文 李苑.王翔.熊兴良.邵阳.高玮.蔡绍哲.Li Yuan.Wang Xiang.Xiong Xingliang.ShaoYang.Gao Wei.

Cai Shaoxi 固定多粘菌素B的新型吸附剂对血液中细菌内毒素吸附性能的实验研究 -生物医学工程杂志

2006, 23(4)

研究了固定有多粘菌素B(Polymyxin B, PMB)短肽的聚苯乙烯微球对血浆中细菌内毒素的亲吸附性能, 讨论了不同吸附条件对吸附性能的影响。用纯种大白鼠作为实验动物, 建立了内毒素血症动物模型。用固定有PMB短肽的聚苯乙烯微球对动物模型进行血液灌流实验, 观察该吸附剂血液灌流清除血浆中内毒素的功效, 考察了接有PMB短肽的聚苯乙烯微球的血液相容性及其对蛋白的影响。实验结果表明, 采用血液灌流吸附法成功地清除动物模型血液中的内毒素, 而且, 固定有多粘菌素B的特异吸附剂具有良好的血液相容性。

6. 学位论文 皇甫蓬勃 交联壳聚糖表面仿细胞膜结构改性 2008

胆红素是血红蛋白的降解产物, 当肝脏组织受到损伤或发生病变时, 会导致血液中游离胆红素含量增高, 人体无法依靠自身代谢排除高浓度的胆红素。过高浓度的胆红素可以对机体产生严重的神经毒性作用, 使胃肠道、脾、肾、性腺、骨髓和呼吸道粘膜等处出现渐进性坏死。其中, 未结合胆红素的毒性尤其明显, 出现高未结合胆红素血症。对于高胆红素血症, 通过吸附作用直接从血液中吸附过量的胆红素是最具吸引力的体外血液净化疗法。这就要求吸附剂具有较好的吸附性能和良好的血液相容性, 并且制备容易, 成本较低。而通常所用的吸附材料存在着血液相容性较差的问题, 如材料表面发生蛋白质的吸附和血小板的黏附聚集, 临床上难以达到满意的效果。本论文以壳聚糖为原料, 用二氯磷酸胆碱对壳聚糖表面进行改性得到了一种新型的吸附树脂, 对改性过程和改性后的性能进行了较系统的研究。本论文主要的研究内容有以下几个方面:

(1) 在无氧条件下通过一步法合成了二氯磷酸胆碱。通过对投料方式和反应配比的研究发现, 增加三氯氧磷的投料量, 可以显著提高目标产物的含量。同时采用抽气法对产物进行处理, 能够进一步的提高产物含量。用改进的磷酸电位滴定法对产物中二氯磷酸胆碱的含量进行了分析, 结果表明当三氯氧磷与氯化胆碱按照3:1的比例投料时, 二氯磷酸胆碱的含量可达88%, 再将该产物进行抽气处理后二氯磷酸胆碱的含量可增加至96%。

(2) 用戊二醛对壳聚糖进行交联, 制得交联壳聚糖膜。X射线光电子能谱(xPS)、衰减全反射红外光谱(ATR-FTIR)的结果表明壳聚糖成功发生交联, 交联度约为17%, 同时还确定了实验中所用壳聚糖的脱乙酰度约为92%。在氯仿介质中将二氯磷酸胆碱接枝到交联壳聚糖膜的表面, 通过x射线光电子能谱(xPS)、衰减全反射红外光谱(ATR-FTIR)和动态接触角(DCA)等方法对改性后交联壳聚糖膜表面磷酸胆碱基团的接枝率以及亲水性变化进行了分析。ATR-FTIR和DCA的测试结果表明了改性反应的成功, 根据XPS的测试数据估算出了改性材料表面磷酸胆碱的接枝率为28%。血小板黏附实验说明了血小板在交联壳聚糖膜表面产生了活化、凝聚。相比之下, 在磷酸胆碱改性交联壳聚糖膜表面黏附的血小板基本保持 $2\sim4\mu\text{m}$ 的原始尺寸, 这表明血小板未发生活化和凝聚。蛋白质吸附试验表明牛血清白蛋白(BSA)在交联壳聚糖膜表面的吸附量为 0.74 ttg/cm^2 , 而在磷酸胆碱基团改性的交联壳聚糖膜表面的吸附量为 0.21 gg/cm^2 。该结果表明交联壳聚糖膜表面接枝磷酸胆碱基团后, BSA的吸附量减少了72%。纤维蛋白原(Fg)在交联壳聚糖膜表面的吸附量为 0.87 p, g/cm^2 , 而在磷酸胆碱基团改性的交联壳聚糖膜表面的吸附量为 0.35 gg/cm^2 , 交联壳聚糖膜表面接枝磷酸胆碱基团后Fg的吸附量减少了60%。血小板黏附和蛋白质吸附实验结果表明, 表面接枝磷酸胆碱基团可以显著提高交联壳聚糖膜的血液相容性。

(3) 采用乳交联法制备了交联壳聚糖微球, 在氯仿介质中用二氯磷酸胆碱制备了改性交联壳聚糖微球。红外光谱结果表明, 在 2950 cm^{-1} 出现了明显的亚甲基伸缩振动峰, 同时在 1646 cm^{-1} 处出现了Schiff碱中C=N的特征吸收峰, 证明了交联反应的完成。与交联壳聚糖微球相比, 磷酸胆碱基团改性交联壳聚糖微球在 1475 cm^{-1} 处的峰明显增强, 这是由于磷酸胆碱(PC)基团中(CH₃)₃上的-CH₃所造成的, 这说明, 改性过程的成功。同时扫描电镜结果显示交联壳聚糖微球的粒径约为 100 tun , 改性前后交联壳聚糖微球的大小和表面形貌未发生明显变化, 说明改性过程未改变交联壳聚糖微球的表面形貌。蛋白吸附实验显示, 改性前后的树脂微球对BSA的吸附量随吸附时间的增加而增加; 相同吸附时间下, 磷酸胆碱改性交联壳聚糖微球对BSA的吸附容量明显低于交联壳聚糖微球的吸附容量。对胆红素的吸附实验显示, 磷酸胆碱接枝改性的交联壳聚糖微球, 在显著降低蛋白质吸附的同时, 对胆红素的吸附量和清除率没有明显降低。在 37 C 、 $\text{pH}=7.4$ 、初始浓度为 10 rtg/mL 的胆红素溶液中吸附2 h后, 基本达到吸附平衡, 对胆红素的吸附率可达最大吸附量的93%。该初步研究结果说明, 通过表面磷酸胆碱接枝改性, 血液灌流吸附剂非选择性降低血液中蛋白含量的这一关键问题可能得到解决。该研究对发展血液灌流材料, 提升血液灌流技术水平提供了新途径。

7. 期刊论文 于美丽.宋继昌.孙铭.许有华.郑惠英.吕文岚.付丽.王勇 急性肾衰动物模型的血液灌流实验研究 -北

京生物医学工程2002, 21(2)

用纯种大白兔作为实验动物, 建立肾衰动物模型。海藻酸锌络合物为吸附剂对动物模型进行血液灌流实验, 观察该吸附剂血液灌流清除体内膜分子的功效, 以及对血液相容性、肝功能、肾功能等临床生化指标的影响。经动物血液灌流对血液中Bun、Cr的清除率达60%以上, 而且具有良好的血液相容性。

8. 学位论文 [王琦 NK-111树脂体外体内吸附胆汁酸的研究](#) 1997

该文的目的是研究一种吸附剂,通过血液灌流清除高胆汁酸血症患者血液中的胆汁酸,达到治疗的目的。在树脂筛选的基础上,该文研究了具有优良吸附性能的非极性大孔树脂NK-111对水溶液中胆酸钠的吸附。包括:树脂致孔条件,树脂粒度;溶液浓度,pH值,盐离子浓度,白蛋白含量;吸附温度,缓冲体系对吸附的影响。为了适用于血液灌流,对NK-111树脂表面包膜处理,并利用日本大耳白兔进行血液相容性实验,从而得到具有良好吸附性能和血液相容性的包膜条件为2%PVA包膜。其水溶液吸附率达82%,血小板下降 $28.9 \pm 2.3\%$ 。以黄疸犬模型模拟血液灌流,血清总胆汁酸下降59.1%,血小板下降3.5%,白细胞下降27.9%。为临床利用血液灌流方法治疗高胆汁酸血症提供了直接依据。

9. 期刊论文 [张冬生,任健,肖小平,陈岩,许荣放,郝雅俐 血液灌流治疗重型肝炎高胆红素血症特异性吸附剂的筛选研究](#) -[陕西医学杂志](#)2003, 32(1)

目的:探索血液灌流治疗重型肝炎高胆红素血症,特异性吸附剂的筛选及临床研究。方法:将待筛选的10种树脂分别处理后,进行水溶液胆红素吸附性能筛选实验,用筛选出性能较好的5#、9#两种树脂,吸附患者血清胆红素,对吸附前、后的检测结果,计算出其吸附前、后吸附率及吸附量,以及血液相容性实验。结果:在待筛选的10种不同类型吸附剂中,筛选出对胆红素具有较高吸附性能的PVA-从树脂,该吸附剂对水溶液的总胆红素吸附率为68.16%,直接胆红素吸附率为58%;对患者血清总胆红素吸附率为68%,直接胆红素吸附率为70%,且血液相容性良好。结论:PVA-从树脂,有望用于临床血液灌流治疗重症肝炎高胆红素血症。

10. 学位论文 [郭慧敏 高性能活性炭作为血液灌流材料的应用研究](#) 2002

血液灌流技术是国际上70年代发展起来的一种吸附型血液净化方法,其中最关键的部分是吸附剂,因为在血液灌流过程中,它吸附除去血液中的有害分子,并与血液直接接触。活性炭作为血液净化吸附剂必需拥有特殊的性能,才能应用于血液灌流中,如良好的吸附性能和对人体无害等。

随着血液灌流疗法被普遍接受,医学上对血液灌流吸附剂的需求也日益增加。目前,在医学领域已得到应用的血液净化活性炭远远不能满足临床治疗的需要。因此,研制吸附性能良好的血液净化材料显得尤为重要。

本文研究了实验室自制高性能活性炭作为血液灌流材料的可行性及应用前景。我们选用了几种超大比表面积的高中孔率和高微孔率活性炭,通过对吸附不同大小的分子(肌酐、VB12、胆红素)的测定,并与普通商品活性炭进行比较,自制活性炭从吸附量和吸附速度上均表现出明显的优越性,显示了其作为血液灌流吸附剂的潜力。在临床应用中为避免灌流过程中发生的堵塞、脱落等现象,我们又进行了活性炭包囊的实验,选择了血液相容性良好的天然高分子材料(明胶和阿拉伯胶)作为囊壁物质,根据明胶的两性性质,采用复合凝聚法制得了包囊活性炭,测试结果也显示了其吸附性能优越、血液相容性良好,有望满足医学上血液灌流材料的要求。本文还对活性炭吸附平衡和吸附动力学进行了研究,从理论上探讨了活性炭的孔结构和比表面积对吸附的影响。吸附肌酐、胆红素和VB12等温线符合Langmuir方程。吸附动力学方面,吸附小分子肌酐速率是受到孔隙扩散限制;而对胆红素和VB12,吸附速率受到膜扩散限制。本文的研究为选择临床应用的血液灌流吸附剂提供了依据。

关键词:活性炭 吸附 包囊 血液相容性 吸附动力学

引证文献(1条)

1. [邱信楼,刘刚,梁欢,卢中秋,洪广亮,王志翊 高效液相色谱-质谱法同时检测兔血浆中3种草乌成分](#) [期刊论文]-[中国中西医结合急救杂志](#) 2009(2)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzxyjhjzz200901012.aspx

授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: d0d90a66-7ebc-44b3-8011-9eec010b239f

下载时间: 2011年5月23日